

1. IME ZDRAVILA

Opiodur 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Opiodur 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Opiodur 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Opiodur 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En obliž zdravila Opiodur 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži vsebuje 2,75 mg fentanila na obližu velikosti 10 cm², s hitrostjo sproščanja 25 mikrogramov fentanila na uro.

En obliž zdravila Opiodur 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži vsebuje 5,5 mg fentanila na obližu velikosti 20 cm², s hitrostjo sproščanja 50 mikrogramov fentanila na uro.

En obliž zdravila Opiodur 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži vsebuje 8,25 mg fentanila na obližu velikosti 30 cm², s hitrostjo sproščanja 75 mikrogramov fentanila na uro.

En obliž zdravila Opiodur 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži vsebuje 11,0 mg fentanila na obližu velikosti 40 cm², s hitrostjo sproščanja 100 mikrogramov fentanila na uro.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Transdermalni obliž Opiodur je rjav, pravokoten obliž, nameščen med dve večji prozorni zaščitni plasti, ki ju je treba pred uporabo odstraniti.

Na obližih je z rdečo barvo natisnjeno:

“Fentanyl 25 µg/h”

“Fentanyl 50 µg/h”

“Fentanyl 75 µg/h”

“Fentanyl 100 µg/h”

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je indicirano za uporabo pri hudi kronični bolečini, ki jo lahko ustrezno obvladujemo samo z opioidnimi analgetiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je individualno in temelji na bolnikovi uporabi opioidov v preteklosti upoštevaje:

- možen razvoj tolerance,
- trenutno splošno in zdravstveno stanje bolnika in
- resnost obolenja.

Odmerjanje fentanila je treba individualno prilagoditi in odmerek po vsaki uporabi ponovno oceniti.

Bolniki, ki se prvič zdravijo z opiodi

Za začetno odmerjanje so na voljo obliži s hitrostjo sproščanja učinkovine 12,5 mikrogramov/uro. Zdravljenja z zdravilom Opiodur ni priporočljivo začeti pri zelo starih ali oslabeledih bolnikih, ker je znano, da so občutljivi na zdravljenje z opiodi. V teh primerih je bolje začeti zdravljenje z manjšimi

odmerki morfina v oblikah s takojšnjim sproščanjem in šele po določitvi optimalnega odmerka bolnikom predpisati zdravilo Opiodur.

Prehod z zdravljenja z drugimi opioidi

Pri prehodu z zdravljenja z opioidi v peroralni ali parenteralni obliki na zdravljenje s fentanilom, je potrebno začetni odmerek izračunati na naslednji način:

1. Določiti je treba količino analgetikov, ki jo je bolnik potreboval v zadnjih 24 urah.
2. To količino se pretvori v enakovreden peroralni odmerek morfina s pomočjo preglednice 1.
3. Ustrezen odmerek fentanila je potrebno izračunati:
 - a) z uporabo preglednice 2 za bolnike, pri katerih je potrebna zamenjava (rotacija) opioidnega zdravila (razmerje za pretvorbo med peroralnim odmerkom morfina in transdermalnim odmerkom fentanila je 150:1)
 - b) z uporabo preglednice 3 za bolnike na stabilni terapiji z opioidi, ki jo dobro prenašajo (razmerje za pretvorbo med peroralnim odmerkom morfina in transdermalnim odmerkom fentanila je 100:1)

Preglednica 1: Pretvorba v enakovreden odmerek analgetika

Vsi odmerki, navedeni v preglednici, po analgetičnemu učinku ustrezajo 10 mg morfina.

ime učinkovine	enakovreden odmerek analgetika (mg)	
	parenteralno i.m.	peroralno
morfin	10	30-40
hidromorfon	1,5	7,5
metadon	10	20
oksikodon	10-15	20-30
levorfanol	2	4
oksimorfin	1	10 (rektalno)
diamorfin	5	60
petidin	75	-
kodein	-	200
buprenorfin	0,4	0,8 (podjezično)
ketobemidon	10	20-30

Preglednica 2: Priporočeni odmerek transdermalnega obliža Opiodur glede na peroralni dnevni odmerek morfina¹

Peroralni odmerek morfina v 24 urah (mg/dan)	Odmerek zdravila Opiodur transdermalni obliž (mikrogrami/uro)
30-44 za otroke ²	12
45-134 za otroke ²	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ V kliničnih preskušanjih so uporabili zgoraj navedena območja dnevnih peroralnih odmerkov morfina za pretvorbo v enakovredne odmerke transdermalnih obližev Opiodur.

- ² Pretvorba odmerkov transdermalnih obližev Opiodur je pri odmerkih, večjih od 25 mikrogramov/uro, enaka za odrasle in otroke.

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerki fentanila v transdermalni obliki na osnovi dnevnega peroralnega odmerka morfina (za bolnike na stabilni terapiji z opioidi, ki jo dobro prenašajo)

Peroralni odmerek morfina (mg/24 ur)	Sproščanje zdravila Opiodur iz transdermalne oblike (mikrogrami/uro)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

S kombiniranjem več transdermalnih obližev lahko dosežemo hitrost sproščanja učinkovine več kot 100 mikrogramov/uro.

Prvo oceno največjega analgetičnega učinka zdravila Opiodur lahko naredimo šele, ko je bolnik nosil obliž 24 ur. V prvih 24 urah po uporabi obliža namreč serumske koncentracije fentanila postopoma naraščajo.

V prvih 12 urah po prehodu na zdravljenje z zdravilom Opiodur naj bolnik še naprej prejema predhodni analgetik v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah predhodni analgetik dajemo po potrebi.

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Obliž je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek je treba titrirati pri vsakem posameznem bolniku posebej, dokler se ne doseže analgetičnega učinka. Bolnikom, ki občutijo izrazito zmanjšanje analgetičnega učinka 48 do 72 ur po namestitvi obliža, bo po 48 urah morda potrebno zamenjati obliž zdravila Opiodur.

Obliži s hitrostjo sproščanja 12,5 mikrogramov/uro so primerni za titracijo odmerka v spodnjem odmernem območju. Če analgezija ob koncu začetnega obdobja uporabe ni zadostna, se lahko odmerek poveča po 3 dneh, dokler pri posameznem bolniku ni dosežen želeni učinek. Dodatno zvečanje odmerkov običajno naredimo s povečanju po 25 mikrogramov/uro, čeprav moramo ob tem upoštevati dopolnilno analgetično zdravljenje in jakost bolečine. Pri prebijajoči bolečini bodo bolniki morda potrebovali dodatne občasne odmerke kratkodelujočega analgetika. Kadar odmerek zdravila Opiodur preseže 300 mikrogramov/uro, moramo razmisliti o dodatnih ali alternativnih metodah analgezije ali dajanju drugih opioidov.

Pri prehodu z dolgotrajnega zdravljenja z morfinom na zdravljenje s fentanilom v transdermalni obliki so kljub ustrezni analgetični učinkovitosti poročali o odtegnitvenih simptomih. Če se pojavijo odtegnitveni simptomi, je priporočljivo te bolnike zdraviti z majhnimi odmerki kratkodelujočega morfina.

Sprememba ali prekinitev zdravljenja

Če je potrebno zdravljenje z obliži prekiniti, mora vsaka zamenjava z drugimi opioidi potekati postopoma, tako da začnemo z majhnimi odmerki, ki jih počasi povečujemo. To je potrebno zato, ker se po odstranitvi obliža koncentracija fentanila zmanjšuje postopoma. Potrebni je najmanj 17 ur za 50-odstotno zmanjšanje serumske koncentracije fentanila. V splošnem mora biti prekinitev

analgetičnega zdravljenja z opioidi postopna, da bi preprečili odtegnitvene simptome, kot so slabost, bruhanje, driska, tesnoba in mišični tremor. Za prehod z zdravljenja s fentanilom v transdermalni obliki na zdravljenje z morfinom ne smemo uporabljati preglednic 2 in 3.

Uporaba pri starejših bolnikih

Starejše bolnike moramo natančno spremljati in odmerek po potrebi zmanjšati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Način uporabe

Pri majhnih otrocih je obliž priporočljivo namestiti na zgornjem delu hrbta, ker je tako manj verjetno, da bi otrok sam odstranil obliž.

Zdravilo Opiodur se lahko uporablja le pri otrocih (starih od 2 do 16 let), ki dobro prenašajo opioide in peroralno že dobivajo opioide v odmerku, ki ustreza najmanj 30 mg morfina na dan. Pri prehodu z zdravljenja z opioidi v peroralni ali parenteralni obliki na zdravljenje s transdermalnimi obliži Opiodur pri otrocih, uporabite preglednici Pretvorba v enakovreden odmerek analgetika (preglednica 1) in Priporočeni odmerek transdermalnega obliža Opiodur glede na peroralni dnevni odmerek morfina (preglednica 2).

Pri otrocih, ki so peroralno prejeli več kot 90 mg morfina na dan, je trenutno na voljo le malo podatkov iz kliničnih preskušanj. V študijah, v katere so bili vključeni otroci, so bili potrebni odmerki fentanila previdno izračunani: 30 do 45 mg morfina v peroralni obliki na dan ali primerljiv odmerek drugega opioida so nadomestili z enim obližem fentanila 12 mikrogramov/uro. Upoštevati je treba, da ta shema preračunavanja pri otrocih velja samo za prehod z zdravljenja z morfinom v peroralni obliki (ali s primerljivim opioidom) na zdravilo Opiodur. Opisane načina preračunavanja ne smemo uporabiti za pretvorbo odmerkov zdravila Opiodur v odmerke drugih opioidov, saj lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka zdravila Opiodur v prvih 24 urah ne bo optimalen. V naslednjih 12 urah je treba zato na osnovi klinične potrebe zagotoviti ustrezne odmerke predhodnega analgetika. Ker so največje koncentracije fentanila dosežene po 12 do 24 urah zdravljenja, je zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, kot je hipoventilacija, priporočljivo spremljati bolnika vsaj 48 ur po začetku zdravljenja z zdravilom Opiodur ali od titracije njegovega odmerka na višji odmerek (glejte tudi poglavje 4.4).

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Če analgetični učinek zdravila Opiodur ni zadosten, je treba bolniku dodati morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Glede na dodatne potrebe po analgeziji in jakost bolečine pri otroku se lahko odločimo za uporabo več obližev. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 12 mikrogramov/uro.

Uporaba pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter ali ledvic

Bolnike z motnjami v delovanju jeter ali ledvic je treba skrbno spremljati in odmerek po potrebi zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za transdermalno uporabo.

Zdravilo Opiodur je treba namestiti na nerazdraženo in neobsevano kožo, na ravno površino prsnega koša ali nadlahti.

Uporaba pri otrocih: Podatkov o varnosti uporabe in farmakokinetiki ob namestitvi obliža na druga mesta ni na voljo.

Pri majhnih otrocih je obliž priporočljivo namestiti na zgornjem delu hrbta, ker je tako manj verjetno, da bi otrok sam odstranil obliž.

Pred uporabo obliža je treba dlake na mestu aplikacije postržiti in ne obriti. Zaželeno je, da se obliž namesti na neporaščene predele. Če je potrebno mesto aplikacije predhodno očistiti, se to naredi z vodo. Za čiščenje se ne sme uporabljati mil, olj, losjonov, alkohola ali drugih snovi, ki bi lahko dražile kožo ali spremenile njene lastnosti. Pred namestitvijo obliža mora biti koža popolnoma suha.

Ker je transdermalni obliž na zunanji strani zaščitena s plastjo, ki ne prepušča vode, ga bolniki lahko nosijo tudi med tuširanjem.

Zdravilo Opiodur je treba namestiti takoj po odprtju ovojnine. Po odstranitvi zaščitne plasti je treba obliž pritrditi na izbrano mesto in z dlanjo trdno pritiskati nanj približno 30 sekund, da je stik obliža s kožo popoln, še posebej na robovih. Transdermalni obliž Opiodur je treba nositi neprekinjeno 72 ur in ga nato odstraniti. Nov transdermalni obliž je treba vedno namestiti na drugo mesto. Na isto mesto se lahko obliž ponovno namesti šele po 7 dneh.

Če po odstranitvi obliža na koži ostanejo njegovi deli, jih moramo odstraniti z veliko količino vode. V nobenem primeru se ne sme za odstranjevanje uporabljati alkohola ali drugih topil, saj lahko ti zaradi učinka obliža penetrirajo skozi kožo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Akutna ali pooperativna bolečina, ker titracija odmerka zaradi kratkotrajne uporabe ni mogoča.
- Hude motnje v delovanju osrednjega živčnega sistema.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo se lahko uporablja le kot del celovitega protibolečinskega zdravljenja pri bolnikih, ki so ustrezno zdravstveno, socialno in psihološko obravnavani.

Zdravljenje z zdravilom Opiodur lahko začne samo izkušen zdravnik, ki pozna farmakokinetiko transdermalnih obližev s fentanilom in tveganje za pojav hude hipoventilacije. Zaradi razpolovne dobe fentanila je treba bolnika v primeru pojava neželenega učinka spremljati še 24 ur po odstranitvi transdermalnega obliža (glejte poglavje 5.2).

Pri kronični bolečini, ki ni posledica malignih obolenj, je zaželeno začeti zdravljenje z močnimi opioidi s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin) in šele po določitvi učinkovitosti in optimalnega odmerka močnega opioida predpisati transdermalni obliž s fentanilom.

Transdermalnega obliža ne smemo razrezati na dele, ker podatki o kakovosti, učinkovitosti in varnosti posameznih delov obliža niso na voljo.

Če bolnik potrebuje večje odmerke, kot so odmerki, primerljivi s 500 mg morfina, je priporočljivo ponovno oceniti zdravljenje z opioidi.

Najpogostejši neželeni učinki po dajanju običajnih odmerkov so dremavost, zmedenost, slabost, bruhanje in zaprtost. Večina teh neželenih učinkov je prehodnih, vendar moramo, če simptomi ne izzvenijo, raziskati vzrok zanje. Nasprotno pa zaprtost ne izzveni tekom zdravljenja. Pričakujemo lahko pojav vseh navedenih neželenih učinkov in se nanje, še posebej na zaprtost, pripravimo, da optimiziramo zdravljenje. Pogosto je potrebno korektivno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Prebijajoča bolečina

Študije so pokazale, da skoraj vsi bolniki kljub zdravljenju s fentanilnimi obliži za ustavitev prebijajoče bolečine potrebujejo dodatno zdravljenje z močnimi zdravili s takojšnjim sproščanjem.

Depresija dihanja

Kot pri vseh močnih opioidih se lahko pri uporabi zdravila Opiodur pri nekaterih bolnikih pojavi depresija dihanja, zato je treba bolnike ustrezno spremljati. Depresija dihanja je lahko prisotna še po

odstranitvi obliža. Pojavnost depresije dihanja se povečuje z naraščanjem odmerka fentanila. Zdravilne učinkovine z delovanjem na osrednji živčni sistem lahko depresijo dihanja še poslabšajo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z že obstoječo depresijo dihanja je treba fentanil uporabljati previdno in v majhnih odmerkih.

Kronična pljučna bolezen

Pri bolnikih s kroničnimi obstruktivnimi ali drugimi pljučnimi boleznimi lahko fentanil povzroči hude neželene učinke. Pri teh bolnikih lahko opiodi zmanjšajo dražljaj za dihanje in zvečajo upor v dihalnih poteh.

Odvisnost od zdravila

Pri redni uporabi opiodov se lahko razvijejo toleranca ter fizična in psihična odvisnost, vendar je to redko pri zdravljenju bolečine zaradi maligne bolezni.

Pri uporabi fentanila na začetku zdravljenja z opiodi pri bolnikih, ki še niso jemali opiodov, so v zelo redkih primerih poročali o depresiji dihanja in/ali smrti. Ob začetku zdravljenja bolnikov, ki še niso jemali opiodov, lahko pride tudi pri uporabi najmanjšega odmerka zdravila Opiodur do hude življenjsko nevarne hipoventilacije. Uporaba zdravila Opiodur je priporočljiva samo pri bolnikih, pri katerih so ugotovili, da dobro prenašajo opioide (glejte poglavje 4.2).

Zvišan intrakranialni tlak

Zdravilo Opiodur je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki bi lahko bili še posebej občutljivi na intrakranialne učinke zastajanja ogljikovega dioksida, kot so bolniki z zvišanim intrakranialnim tlakom, motnjami zavesti ali komo.

Srčne bolezni

Opiodi lahko povzročajo hipotenzijo, še posebej pri bolnikih s hipovolemijo. Pri zdravljenju bolnikov s hipotenzijo in/ali hipovolemijo je zato potrebna previdnost. Zdravilo Opiodur lahko povzroči bradikardijo. Pri bolnikih z bradiaritmijami je pri uporabi transdermalnega obliža s fentanilom potrebna previdnost.

Motnje v delovanju jeter

Fentanil se v jetrih presnavlja v neaktivne presnovke, zato se pri bolnikih z jetrnimi boleznimi počasneje izloča. Bolnike z motnjami v delovanju jeter moramo skrbno spremljati ter po potrebi zmanjšati odmere.

Motnje v delovanju ledvic

Manj kot 10 % fentanila se izloči nespremenjenega skozi ledvice. V nasprotju z morfinom pri fentanilu ni znanih aktivnih presnovkov, ki bi se izločali skozi ledvice. Podatki, ki so bili pridobljeni po intravenski aplikaciji fentanila bolnikom z odpovedjo ledvic, kažejo, da se z dializo lahko spremeni volumen porazdelitve fentanila. To lahko vpliva na serumske koncentracije. Če bolniki z motnjami v delovanju ledvic prejemajo fentanil v transdermalni obliki, jih je treba skrbno spremljati in ob znakih zastrupitve s fentanilom po potrebi zmanjšati odmere.

Bolniki s povišano telesno temperaturo/izpostavljenost zunanjemu viru toplote

Pri izrazitem zvišanju telesne temperature se lahko poveča tudi hitrost absorpcije fentanila. Bolnike z zvišano telesno temperaturo moramo skrbno spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov opiodov. Mesto, na katerem je pritrjen obliž, ne sme biti izpostavljeno zunanjim virom toplote, kot npr. v savni.

Starejši bolniki

Podatki iz študij, kjer so bolnikom dajali fentanil intravensko, kažejo, da imajo lahko starejši bolniki zmanjšan očistek, daljšo razpolovno dobo in so bolj občutljivi na zdravilo kot mlajši bolniki. Podatki iz študij s transdermalnimi obliži s fentanilom so pokazali, da se farmakokinetika fentanila pri starejših bolnikih bistveno ne razlikuje od farmakokinetike pri mlajših bolnikih, čeprav so bile dosežene serumske koncentracije pri starejših bolnikih večje. Starejše ali kahektične bolnike je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi odmere zmanjšati.

Pediatrična populacija

Zdravila Opiodur ne smejo uporabljati otroci, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2). Ne glede na odmerek fentanila, ki ga prejmejo transdermalno, obstaja možnost za nastanek hude, življenjsko nevarne hipoventilacije (glejte preglednici 1 in 2 v poglavju 4.2).

Uporabe fentanila v transdermalni obliki pri otrocih, mlajših od 2 let, niso preučevali. Transdermalni obliži fentanila se lahko dajo le otrokom, ki so stari 2 leti ali več ter dobro prenašajo opioide (glejte poglavje 4.2). Transdermalni obliži fentanila se ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Da pri otroku preprečimo nenamerno zaužitje obliža, moramo biti pri izbiri mesta uporabe transdermalnega obliža Opiodur previdni (glejte poglavje 4.2). Skrbno je treba preverjati, ali je obliž prilepljen.

Bolniki z miastenijo gravis

Pojavijo se lahko neepileptične mioklonične reakcije.

Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

Odstranjevanje zdravila

Že uporabljeni obliži lahko vsebujejo še precej ostankov zdravilne učinkovine. Uporabljene obliže je zato treba čvrsto prepogniti na pol, z lepljivo stranjo obrnjeno navznoter, tako da ni več izpostavljena. V skladu z navodili na ovojnicini je treba uporabljen obliž zavreči varno in tako, da ni dosegljiv otrokom.

Uporaba obližev s fentanilom lahko povzroči, da je izid dopiškega testa pozitiven. Uporaba obližev s fentanilom kot sredstva za doping je lahko nevarna.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izogibati se moramo sočasni uporabi derivatov barbiturne kisline, saj lahko povečajo učinek fentanila na depresijo dihanja.

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina s fentanilom ni priporočljiva. Te učinkovine imajo visoko afiniteto do opioidnih receptorjev in relativno nizko intrinzično aktivnost, zato lahko delno delujejo kot antagonisti analgetičnih učinkov fentanila in lahko povzročijo nastanek odtegnitvenih simptomov pri odvisnikih od opioidov.

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, lahko vodi do dodatnih zaviralnih učinkov. Pojavijo se lahko hipoventilacija, hipotenzija, globoka sedacija ali koma. To so:

- opioidi,
- anksiolitiki in pomirjevala,
- hipnotiki,
- splošni anestetiki,
- fenotiazini,
- skeletno-mišični relaksanti,
- antihistaminiki s sedativnim učinkom in
- alkoholne pijače.

Pri sočasni uporabi z zgoraj navedenimi zdravili in zdravilnimi učinkovinami je treba bolnika opazovati.

Poročali so, da zaviralci MAO povečajo učinek narkotičnih analgetikov, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Zato bolniki še 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO ne smejo uporabljati fentanila (glejte poglavje 4.3).

Zdravila Opiodur ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, pri katerih je sočasno potrebno tudi zdravljenje z zaviralci MAO. Poročali so o hudih in nepredvidljivih interakcijah z zaviralci MAO, vključno s povečanjem opiatnih ali serotoninergičnih učinkov.

Fentanil je zdravilna učinkovina z visokim očistkom, ki se hitro in obsežno presnavlja preko encima CYP3A4.

Jemanje itrakonazola (močan zaviralec CYP3A4) v peroralnem odmerku 200 mg/dan 4 dni ni imelo pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko danega fentanila. Vendar pa so pri posameznih bolnikih opazili povečane plazemske koncentracije fentanila. Pri peroralni aplikaciji ritonavirja (eden najmočnejših zaviralcev CYP3A4) se je očistek fentanila po intravenski aplikaciji zmanjšal za dve tretjini, razpolovna doba pa se je podvojila. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, nekateri makrolidni antibiotiki) s fentanilom v transdermalni obliki se lahko povečajo plazemske koncentracije fentanila. To lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek in neželene učinke, med drugim lahko privede tudi do hude depresije dihanja. V teh primerih sta potrebna večja skrb in opazovanje bolnika. Kombinirana uporaba ritonavirja ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 skupaj s fentanilom v transdermalni obliki je priporočljiva samo, če se ob tem bolnika skrbno spremlja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnost uporabe fentanila v nosečnosti ni bila potrjena. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Opiodur bolnice ne smejo uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dolgotrajno zdravljenje s fentanilom med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome.

Priporočljivo je, da se fentanila med popadki in porodom (vključno s carskim rezom) ne uporablja, saj prehaja skozi placento in lahko povzroči depresijo dihanja pri novorojencu. Če je kljub temu treba uporabiti zdravilo Opiodur, mora biti za otroka takoj na voljo antidot.

Fentanil prehaja v materino mleko in lahko pri doječem otroku povzroči sedacijo in depresijo dihanja. Zato v času zdravljenja in še vsaj 72 ur po odstranitvi zdravila Opiodur matere ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Opiodur ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pomemben vpliv lahko pričakujemo predvsem na začetku zdravljenja, ob vsaki spremembi odmerka ter pri sočasni uporabi z alkoholom ali pomirjevali. Pri bolnikih, ki stalno prejemajo enak odmerek, ni nujno omejiti vožnje ali upravljanja s stroji. Bolniki naj se posvetujejo z zdravnikom, ali smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot:

zelo pogosti: $\geq 1/10$

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

zelo redki: $< 1/10.000$, neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Najresnejši neželeni učinek fentanila je depresija dihanja.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: somnolenca

Pogosti: sedacija, živčnost, zmanjšan apetit

Občasni: evforija, amnezija, nespečnost, halucinacije, agitacija

Zelo redki: blodnje, stanja vznemirjenosti, astenija, depresija, tesnoba, zmedenost, motnje v spolnosti, odtegnitveni simptomi

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica, glavobol

Občasni: tremor, parestezija, motnje govora

Zelo redki: ataksija, krči (vključno s kloničnimi krči in epileptičnimi grand mal napadi)

Očesne bolezni

Redki: ambliopija

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija, bradikardija

Redki: aritmija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, hipoventilacija

Zelo redki: depresija dihanja, apneja

Žilne bolezni

Občasni: hipertenzija, hipotenzija

Redki: vazodilatacija

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost, bruhanje, zaprtje

Pogosti: kserostomija, dispepsija

Občasni: driska

Redki: kolcanje

Zelo redki: boleče nabiranje plinov v želodcu in črevesju, ileus

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: znojenje, srbenje

Pogosti: kožne reakcije na mestu aplikacije

Občasni: eksantem, eritem

Izpuščaj, eritem in srbenje običajno izginejo v enem dnevu po odstranitvi obliža.

Bolezni sečil

Občasni: zastajanje urina

Zelo redki: oligurija, cistalgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: oteklina, občutek hladu

Drugi neželeni učinki

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): Pri dolgotrajni uporabi fentanila se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost. Pri prehodu z zdravljenja s prej predpisanim opioidnim analgetikom na zdravilo Opiodur ali po nenadni prekinitvi zdravljenja, se lahko pri bolnikih pojavijo z opiodi povezani odtegnitveni simptomi (npr. slabost, bruhanje, driska, tesnoba in drgetanje).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z zdravilom Opiodur, so opazili podobne neželene učinke kot pri odraslih. Pri pediatrični populaciji niso opazili nobenega dodatnega tveganja, razen pričakovanega tveganja ob uporabi opioidov za lajšanje bolečine, ki je povezana z resno boleznijo. Pri ustrezni uporabi zdravila Opiodur ni dodatnih specifičnih tveganj pri otrocih starejših od dveh let. Zelo pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih, so bili zvišana telesna temperatura, bruhanje in slabost.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja fentanila so posledica njegovega farmakološkega delovanja, npr. letargija, koma, depresija dihanja s Cheyne-Stokesovim dihanjem in/ali cianozo. Drugi simptomi so lahko hipotermija, zmanjšan mišični tonus, bradikardija, hipotenzija. Znaki toksičnosti so globoka sedacija, ataksija, mioza, konvulzije in depresija dihanja, ki je tudi glavni simptom.

Zdravljenje

Za zdravljenje depresije dihanja je treba nemudoma ustrezno ukrepati, odstraniti obliž in bolnika fizično in besedno spodbujati. Tem ukrepom lahko sledi tudi dajanje specifičnega opioidnega antagonist, kot je nalokson.

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 0,4 - 2 mg naloksonijevega klorida intravensko. Če je potrebno, se bolniku dajejo podobni odmerki vsaki 2 ali 3 minute ali se mu uvede kontinuirana infuzija v odmerku 2 mg v 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopine glukoze 50 mg/ml (5 %). Hitrost infundiranja je treba prilagoditi predhodnim bolusnim injkcijam in individualni odzivnosti bolnika. Če intravensko dajanje ni mogoče, se lahko naloksonijev klorid daje tudi intramuskularno ali subkutano. V primerjavi z intravensko uporabo nastopi učinek pri intramuskularni ali subkutani uporabi kasneje. Pri intramuskularni uporabi bo učinek zdravljenja trajal dalj časa kot pri intravenski. Depresija dihanja zaradi prevelikega odmerjanja lahko traja dlje časa kot učinek opioidnega antagonist. Zaradi zaviranja narkotičnega učinka se lahko pojavi akutna bolečina in sproščanje kateholaminov. Če to zahteva bolnikovo klinično stanje, je potrebno zdravljenje v enoti za intenzivno nego. Če se pojavi huda ali dolgotrajna hipotenzija, je možno, da je prišlo do hipovolemije. Takšno stanje je treba zdraviti z ustreznim parenteralnim nadomeščanjem tekočin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi, derivati fenilpiperidina, oznaka ATC: N02AB03

Fentanil je opioidni analgetik, ki se v glavnem veže na μ -opioidni receptor. Njegova glavna terapevtska učinka sta analgezija in sedacija. Serumska koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo minimalni analgetični učinek pri bolnikih, ki še niso jemali opioidov, se giblje med 0,3 in 1,5 ng/ml. Pri tej skupini bolnikov so opažali povečano pogostost neželenih učinkov pri serumski koncentraciji večji od 2 ng/ml. Tako najmanjša učinkovita koncentracija fentanila kot tudi koncentracija, pri kateri se pojavijo neželeni učinki, se povečujeta z razvojem tolerance. Nagnjenost k razvoju tolerance se med posamezniki močno razlikuje.

Varnost zdravljenja Opiodur so ovrednotili v treh odprtih kliničnih preskušanjih, ki so vključevala 293 otrok s kronično bolečino, starih od 2 do 18 let. Od tega je bilo 66 otrok starih od 2 do 6 let. V teh študijah so peroralne odmerke morfina od 30 do 45 mg na dan nadomestili z enim transdermalnim obližem fentanila v odmerku 12 mikrogramov/uro. Pri 181 bolnikih, ki so prej dobivali najmanj 45 mg morfina na dan v peroralni obliki, je bil začetni odmerek 25 mikrogramov/uro ali več.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po namestitvi obliža Opiodur se fentanil 72 ur neprekinjeno absorbira skozi kožo. Zaradi polimernega matriksa in difuzije fentanila skozi plasti kože je hitrost sproščanja učinkovine relativno enakomerna.

Absorpcija

Po prvi namestitvi transdermalnega obliža Opiodur se serumske koncentracije fentanila postopno povečujejo, se praviloma ustalijo po 12 do 24 urah ter ostanejo do 72 ur relativno konstantne. Dosežene serumske koncentracije fentanila so odvisne od velikosti transdermalnega obliža s

fentanilom. Po drugi 72-urni namestitvi obliža je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v serumu, ki se nato ohrani tudi pri nadaljnji uporabi obližev enake velikosti.

Porazdelitev

Vezava fentanila na plazemske beljakovine je 84 %.

Biotransformacija

Fentanil se presnavlja predvsem v jetrih s pomočjo encima CYP3A4. Glavni presnovek norfentanil je neaktiven.

Izločanje

Kadar prekinemo zdravljenje z zdravilom Opiodur, se serumske koncentracije fentanila postopoma zmanjšujejo, v 13 do 22 urah pri odraslih ali v 22 do 25 urah pri otrocih se zmanjšajo za približno 50 %. Zaradi kontinuirane absorpcije fentanila iz kože se njegove serumske koncentracije zmanjšujejo počasneje kot po intravenski infuziji.

Okoli 75 % fentanila se izloči z urinom, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 10 % pa se ga izloči v nespremenjeni obliki. Okoli 9 % odmerka se izloči z blatom, v glavnem v obliki presnovkov.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Upoštevajoč telesno maso je bil očistek (liter/uro/kilogram) pri otrocih, starih od 2 do 5 let 82 % večji, pri otrocih, starih od 6 do 10 let pa 25 % večji kot pri otrocih, starih od 11 do 16 let. Za otroke stare od 11 do 16 let so ugotovili, da imajo enak očistek kot odrasli. Te ugotovitve so upoštevali pri določanju priporočenega odmerjanja pri otrocih.

Starejši in oslabei bolniki imajo lahko zmanjšan očistek fentanila, kar vodi do daljšega razpolovnega časa. Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic ali jeter je lahko očistek fentanila spremenjen zaradi sprememb plazemskih beljakovin in presnovnega očistka. Posledica so povečane koncentracije fentanila v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na podganjih samicah so pokazale vpliv na zmanjšanje plodnosti in povečano smrtnost zarodkov. Novejše študije so pokazale, da so bili učinki na zarodek posledica toksičnosti za samico in ne posledica neposrednega učinka zdravila na razvijajoči se zarodek. V študiji o pre- in postnatalnem razvoju je bil delež potomcev, ki so preživeli, bistveno zmanjšan pri odmerkih, pri katerih se je telesna masa samice nekoliko zmanjšala. Ta učinek je lahko posledica spremenjene skrbi samice ali neposrednega učinka fentanila na mladiče. Učinkov na somatski razvoj in vedenje potomcev niso opazili. Teratogenih učinkov niso dokazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zaščitna plast:

folija iz polietilentereftalata prevlečena z oblogo iz fluoroogljika

Krovna plast:

folija iz kopolimera polietilentereftalata in etilenvinilacetata

Adhezivna plast z učinkovino:

silikonsko lepilo (polidimetilsiloksan, silikatna smola)

polidimetilsiloksan

Membrana za nadzorovano sproščanje:
film iz kopolimera etilenvinilacetata

Adhezivna plast za namestitev na kožo:
silikonsko lepilo (polidimetilsiloksan, silikatna smola)
polidimetilsiloksan

Zaščitna plast:
folija iz polietilentereftalata prevlečena z oblogo iz fluoroogljika

Tiskarsko barvilo:
rdeče barvilo

6.2 Inkompatibilnosti

Na predel kože, kamor nameravamo namestiti obliž, ne smemo nanašati krem, olj, losjonov ali praškov, da tako preprečimo vplive na adhezivno plast obliža.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano med dva sloja večplastnega ovojnega materiala, zavarjenega skupaj na robovih, tako da je zdravilo obdano z za otroke varno vrečico. Sestavine večplastnega materiala so od znotraj navzven ionomerna smola (v neposrednem stiku z zdravilom), aluminijasta folija, bela LDPE smola in poliesterski film.

Velikosti pakiranja: 3, 5, 10, 16 in 20 transdermalnih obližev.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Tudi po uporabi ostane v transdermalnih obližih velika količina fentanila. Po uporabi morate transdermalne obliže prepogniti na pol, z lepljivo stranjo navznoter ter zavreči ali, kadar je mogoče, vrniti v lekarno. Neuporabljeno zdravilo zavrzite ali vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pharmabide Ltd
9 Menelaou str.
152 35 Vrilissia
Atene
Grčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Opiodur 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži (5 transdermalnih obližev): 5363-I-601/11
Opiodur 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži (5 transdermalnih obližev): 5363-I-602/11

Opiodur 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži (5 transdermalnih obližev): 5363-I-603/11
Opiodur 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži (5 transdermalnih obližev): 5363-I-604/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.3.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.3.2010